

(5)

Int. Cl. 2:

(10) BUNDESREPUBLIK DEUTSCHLAND



A 61 K 31/405

DE 28 24 362 A 1



(11)

Offenlegungsschrift 28 24 362

(21)

Aktenzeichen: P 28 24 362.1

(22)

Anmeldetag: 1. 6. 78

(43)

Offenlegungstag: 13. 12. 79

(30)

Unionspriorität:

(32) (33) (31)

—

(54)

Bezeichnung: Pharmazeutisches Präparat mit L-Tryptophan

(71)

Anmelder: Klosa, Josef, Dipl.-Chem. Dr.rer.nat., 1000 Berlin

(72)

Erfinder: gleich Anmelder

BEST AVAILABLE COPY

DE 28 24 362 A 1

• 12. 79 909 850/145

4/80

2824362

- 6 -

Patentansprüche:

Pharmazeutisches Präparat mit L-Tryptophan, dadurch gekennzeichnet,
dass

- 1) L-Tryptophan mit Pflanzenölen in weichgelatinekapseln
eingesetzt wird.
- 2) Nach Anspruch 1) - L-Tryptophan in Weichgelatinekapseln.

BAD ORIGINAL

909850 / 0145

2824362

2

Pharmazeutisches Präparat mit L-Tryptophan

Die Erfindung umfaßt ein pharmazeutisches Präparat in weichen Gelatinekapseln, dadurch gekennzeichnet, daß Tryptophan mit Pflanzenölen in Gelatinekapseln verarbeitet wird.

Es ist bekannt, daß L-Tryptophan in Dosen von 3 bis 5 g gegen Depressionen und als natürliches Schlafmittel wirkt.

Tatsächlich ist bei depressiven Kranken eine Verminderung des freien Tryptophans festgestellt worden. Im Plasma liegt nur eine kleine Fraktion des Tryptophans in freier Form vor, während die Hauptmenge an Serumprotein gebunden ist. Für den intrazellulären Stoffwechsel ist nur die kleine Fraktion des Tryptophans verfügbar. Sie ist demnach ein limitierender Faktor für viele Stoffwechsel-
^{die} vor ~~Ende~~ bestimmt mit die Höhe des Tryptophanpools im Zentralnervensystem und damit die Konzentration des Serotonin im Gehirn. Bei endogenen Depressionen und auch bei Schlafstörungen wird ein Serotoninmangel, demnach ein Mangel an Tryptophan, angenommen. Tatsächlich war bisher diese Therapie mit L-Tryptophan, das ist die natürliche essentielle Aminosäure, bei verschiedenen endogenen Depressionen und Schlafstörungen erfolgreich.

Nachteileig für die Therapie sind allerdings die hohen Dosen an L-Tryptophan, die durch besondere galenische Zubereitungen verstreicht werden müssen; so nach Brit-Patent 1289 096 zusammen mit Vitamin B₆, Ascorbinsäure und Zuckern, dann auch in Form von Krausepulvern, endlich auch in Form von Tabletten.

Es wurde nun überraschend gefunden, daß die Dosis des L-Tryptophans wesentlich verringert werden kann, wenn die Aminosäure in pflanzlichen Ölen, wie in hydriertem Pflanzenöl, Rüböl mit geringen

Beträgen von Bienenwachs und Sojalezithin verabreicht wird, dann genügen pro Dosis Mengen von 200 bis 500 mg L-Tryptophan, um den Gehalt an freiem L-Tryptophan im Serum zu steigern, während gleiche Mengen von L-Tryptophan in Tabletten oder als Pulver in Hartgelatinekapseln keine wesentliche Steigerung des freien L-Tryptophans im Serum erbrachten. Erst eine Steigerung der Dosis in Tabletten auf die 1.500 bis 2.000 erbrachte die gleiche Leistung ~~wie~~ 400 mg L-Tryptophan in den sogenannten weichen Gelatinekapseln in C1 präpariert.

Es wurde eine Serie von Versuchen durchgeführt.

Probanden waren (insgesamt 15 Personen) im Durchschnittsalter von 30 Jahren, 11 Männer und 4 Frauen. Sie wurden zu je drei Gruppen zu je fünf Personen unterteilt.

Gruppe A : erhielt Weichgelatinekapseln zu 400 mg L-Tryptophan.

Gruppe B : erhielt Tabletten zu 400 mg L-Tryptophan mit 100 mg Milchpulver und 20 mg Magnesiumstearat.

Gruppe C : erhielt 400 mg L-Tryptophan mit 100 mg Milchpulver vermischt in Hartgelatinekapseln.

Die Zuführung des L-Tryptophans erfolgte per oral nach einer 12-stündigen Hungerperiode. Daraufhin wurde nach jeder Stunde das freie L-Tryptophan im Blutserum bestimmt. Die Werte stellen Durchschnittswerte von je fünf Personen dar.

Die nachfolgende Tabelle gibt die Ergebnisse an :

2824362

- 2 - 4

Tabelle 1

Stunden	0	1	2	3	4	5	6
Gruppe A							
Serum-tryptophan in µg/ml	1,01	4,6	4,2	4,0	2,8	1,5	1,00
Gruppe B	1,06	1,08	1,1	0,94	1,04	0,82	0,92
Gruppe C	0,98	1,04	1,08	0,94	0,98	0,96	1,02

Aus der Tabelle ist ersichtlich, daß die Weichgelatinekapseln zu 400 mg L-Tryptophan in überraschender Weise das freie Tryptophan sofort in der ersten Stunde im Serum steigerte, die Steigerung hielt drei Stunden an und fiel dann ab, während das L-Tryptophan in Tabletten und Hartgelatinekapseln keinen Einfluß zeigte.

In einer weiteren Versuchsserie wurde die Dosis der Gruppen B und C erhöht. Die Ergebnisse sind in Tabelle 2 aufgeführt:

Tabelle 2

Stunden	0	1	2	3	4	5	6
Gruppe B							
800 mg	0,96	1,84	2,20	1,54	1,08	1,02	1,02
1.600 mg	0,90	2,68	2,84	1,04	1,00	1,04	1,00
2.000 mg	0,94	3,44	3,88	1,88	1,04	0,98	0,92
Gruppe C							
800 mg	0,98	2,04	2,46	1,88	1,24	1,02	1,04
1.600 mg	1,02	3,84	3,84	2,48	1,04	0,92	1,08
2.000 mg	1,00	3,86	4,00	1,84	1,00	1,08	1,00

Aus den Versuchsergebnissen geht hervor, daß die Bioverfügbarkeit des L-Tryptophans in Weichgelatinekapseln überlegener ist derjenigen in Hartkapseln wie in Tabletten gegenüber:

- 1) Das freie Tryptophan steigt im Serum in der ersten Stunde praktisch zum Maximum an.
- 2) Es hält sich ca drei Stunden auf der erreichten Höhe und klingt dann innerhalb von drei Stunden zum Ausgangspunkt ab.
- 3) Nur 4 bis 5 mal höhere Dosen des Tryptophans in Tabletten oder Hartgelatinekapseln erreichen in der ersten Stunde einen ähnlich hohen Gehalt an freiem Tryptophan, welcher nur zwei Stunden anhält; in der dritten Stunde erfolgt ein rapider Abfall, der in der fünften Stunde schon die Ausgangswerte erreicht hat.

Folglich hat die erfindungsgemäße Präparierung den Vorteil einer raschen biologischen Verfügbarkeit und einem längeren Anhalten der Wirkung.

Dieser Befund ist überraschend und war in keiner Weise vorherzusehen gewesen. Die Verwendung von Weichgelatinekapseln ist an sich für pharmazeutische Wirkstoffe bekannt, ohne daß ein technischer erfindungsgemüßer Vorteil ersichtlich ist. Aminosäuren wurden in Weichgelatinekapseln noch nicht präpariert. Es war deswegen in keiner Weise vorherzusehen, daß die Gegenwart von Pflanzenölen, wie solche in Weichgelatinekapseln verwendet werden, eine so günstige Wirkung auf die Bioverfügbarkeit von Aminosäuren ergeben. Demgemäß ist das Wesen der Erfindung die Präparierung von L-Tryptophan in Weichgelatinekapseln mit pflanzlichen Ölen, so daß die therapeutischen Dosen um das zwei- bis vierfache gegenüber bekannten Präparierungen vermindert werden können.

Die vorgeschlagene Präparierung von L-Tryptophan soll als Arzneimittel in der Human- und Veterinärmedizin Anwendung finden.

Es soll an einigen Beispielen eine vorteilhafte Präparierung beschrieben werden, ohne dass die Erfindung ~~begrenzt wird~~:
 "L-Tryptophan in weichgelatinekapseln zusammen mit pflanzlichen Olen"
 eine Einschränkung erfährt:

Beispiel 1.

	mg
L-Tryptophan	400
RÜBÖL D.R.H.	646,4
Dienenwachs	70,0
Sojalecithin	30,0
Aethylvanillin NF	2,4
p-Methoxycetophenon	<u>1,2</u>
Gesamtgewicht	1.150,0
Gewicht der Kapselhülle ca	<u>460,- ± 8 %</u>
Kapselgewicht insgesamt	1.610,± 8%

Anstelle von Rüböl lässt sich auch Olivenöl, Sonnenblumenöl, Weizenkeimöl unter Zusatz von Antioxydantien, wie Tokopherolen u.ä. verwenden.

909850/0145

THIS PAGE BLANK (USPTO)

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- BLACK BORDERS**
- IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES**
- FADED TEXT OR DRAWING**
- BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING**
- SKEWED/SLANTED IMAGES**
- COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS**
- GRAY SCALE DOCUMENTS**
- LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT**
- REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY**
- OTHER:** _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.

THIS PAGE BLANK (USPTO)